

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 9/16	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/11000 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Juli 1992 (09.07.92)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE91/01002 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Dezember 1991 (18.12.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 41 563.5 22. Dezember 1990 (22.12.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, D-4019 Monheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : BISKUP, Heike [DE/DE]; Akazienallee 13, D-4018 Langenfeld (DE). GORISSEN, Elke [DE/DE]; Turnhallenstr. 15, D-7600 Offenburg (DE). SCHNEIDER, Hannelore [DE/DE]; Ulmenstr. 45, D-4000 Düsseldorf (DE).		(74) Anwalt: SCHACHT, Dietrich, Wilhelm; Schwarz Pharma AG, Alfred-Nobel-Str. 10, D-4019 Monheim (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: METHOD OF PRODUCING MICROSCOPIC PARTICLES MADE OF HYDROLYTICALLY DECOMPOSABLE POLYMERS AND CONTAINING ACTIVE SUBSTANCES (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG WIRKSTOFFHALTIGER MIKROPARTIKEL AUS HYDROLYTISCH ABBAUBAREN POLYMEREN (57) Abstract The invention concerns a method for the production of microscopic particles made of hydrolytically decomposable polymers, in particular copolymers, and containing active substances, using fluid gas with a uniform particle-size distribution and by the addition of biologically compatible amino acids. The microscopic particles produced by this method can be used as drugs for the treatment of humans or animals. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung wirkstoffhaltiger Mikropartikel aus hydrolytisch abbaubaren Polymeren, insbesondere Copolymeren, mittels fluider Gase mit gleichmäßiger Teilchengrößenverteilung durch Zusatz von biologisch verträglichen Aminosäuren. Die nach diesem Verfahren hergestellten Mikropartikel sind als Human- und Tierarzneimittel verwendbar.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU ⁺	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TC	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

+ Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

Verfahren zur Herstellung wirkstoffhaltiger Mikropartikel
aus hydrolytisch abbaubaren Polymeren

5

Beschreibung

10 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung wirkstoffhaltiger Mikropartikel aus hydrolytisch abbaubaren Polymeren.

15 Aus zahlreichen Publikationen ist bekannt, daß resorbierbare Polyester, insbesondere solche auf der Basis von Milch- oder Glykolsäure, insbesondere deren Copolymere, im menschlichen oder tierischen Gewebe oder in menschlichen oder tierischen Flüssigkeiten vollständig zu körpereigenen Verbindungen abgebaut werden, wobei die Abbaurate der Polymere, je nach Verwendungszweck, von wenigen Stunden bis zu mehreren Monaten variiert werden kann.

20 Die Abbauprodukte gelangen in den normalen biochemischen Stoffwechsel und werden entweder direkt ausgeschieden oder letztlich zu Wasser und Kohlendioxid metabolisiert.

25

Von besonderem Interesse und Bedeutung sind die Anwendungen resorbierbarer Polyester in galenischen Zubereitungen mit verzögerter Wirkstofffreigabe zur Herstellung von Depotformen.

30 Derartige Polyester können jedoch im menschlichen oder tierischen Organismus nur dann verwendet werden, wenn sie frei von Verunreinigungen sind, die möglicherweise Irritationen auslösen können. Solche Verunreinigungen sind beispielsweise nicht umgesetzte Restmonomere, Molekulargewichtsregulatoren
35 oder Polymerisationskatalysatoren.

In der DE-OS 37 08 916 ist der Stand der Technik hierzu dargestellt.

- 5 Unter Verwendung derartiger resorbierbarer Polyester hergestellte Retardarzneiformen, die geeignet sind als subcutane Injektionen oder Implantationen in den Körper eingebracht zu werden, wurden bislang nach folgenden Verfahren hergestellt:
- 10 - Mikroverkapselung mit organischen Lösungsmitteln
 (L.M. Sanders et al., J. Contr. Release, 2 (1985) 187 oder
 P.B. Deasy, Microencapsulation and Related Drug Processes,
 M. Dekker Inc., New York 1984);
- 15 - Emulgierung und anschließende Lösungsmittelverdampfung
 (T.R. Tice & R.M. Gilley, J. Contr. Release, 2 (1985)
 343);
- 20 - Sprühtrocknung
 (D.L. Wise et al., Life Sci., 19 (1976) 867;
- Extrusion
 (A.J. Schwope et al., Life Sci., 17 (1975) 1877);
- 25 - Schmelzeinbettung
 (A.J. Schwope et al., Life Sci., 17 (1975) 1877);
- oder
- 30 - Grenzflächenpolymerisation
 (G. Birrenbach & P. Speiser, J. Pharm. Sci., 65 (1976)
 1763);

Die genannten Verfahren sind jedoch entweder mit dem Nachteil behaftet, daß sie mit großen Mengen toxischer organischer Lösungsmittel arbeiten, wobei die resultierenden Retardarzneiformen in Form von Polymereinbettungen hohe Lösungsmittelrestkonzentrationen aufweisen; vgl. J.P. Benoit et al., Int. J. Pharmaceutics, 29 (1986) 95, oder die genannten Verfahren arbeiten bei hohen Temperaturen oder Drücken, die insbesondere zu hohen lokalen Temperaturerhöhungen führen und die inkorporierten Arzneistoffe schädigen können; vgl. L.M. Sanders et al., J. Pharm. Sci., 75 (1986) 356. Wenn eine solche Arzneiform über längere Zeit unter der Haut oder im Gewebe verbleibt, sind von organischen Lösungsmitteln lokal toxische Gewebereaktionen zu erwarten. Daher müssen Lösungsmittelrestmengen soweit als möglich aus den erwähnten Produkten entfernt werden.

Eine detaillierte Darstellung der oben genannten, zum Stand der Technik gehörenden Herstellverfahren findet sich in der DE-OS 37 44 329.

Schließlich ist ein als "Aerosol Solvent Extraktion System" (ASES) bezeichnetes Verfahren zur Herstellung wirkstoffbeladener Mikropartikel aus der EP 0 322 687 A2 bekannt.

Mit diesem Verfahren werden wirkstoffbeladene Mikropartikel mit Hilfe fluider Gase hergestellt. In einer überkritischen Atmosphäre werden aus einer Lösung von Polymeren und Wirkstoff Mikropartikel geformt, wobei das Lösungsmittel durch Aufnahme in die Gasphase entfernt wird.

Obwohl dieses Verfahren geeignet ist, wirkstoffbeladene Mikropartikel mit einem Mindestmaß an organischen Lösungsmitteln (unter 10 ppm) ohne Restmonomere, Molekulargewichtsregulatoren oder Polymerisationskatalysatoren auch autosteril herzustellen, ist jedoch nachteilig, daß bei Batch-Vergrößerungen keine

zuverlässige konstante Teilchengrößenverteilung zu erzielen ist und nicht alle hydrolytisch abbaubaren Polymere zuverlässig zu Mikropartikeln verarbeitet werden können.

- 5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, wirkstoffbeladene Mikropartikel mit gleichmäßiger Teilchengrößenverteilung aus hydrolytisch abbaubaren Polymeren, insbesondere aus Copolymeren der Milch- und Glykolsäure, herzustellen.
- 10 Diese Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß jeweils mindestens eine physiologisch verträgliche Aminosäure einer Lösung aus hydrolytisch abbaubaren Polymeren oder Copolymeren und mindestens einem Wirkstoff in entsprechenden Lösungsmitteln zugesetzt wird, in einer überkritischen Atmosphäre Mikropartikel
- 15 geformt werden, wobei die Lösungsmittel durch Aufnahme in die Gasphase entfernt werden.

- Erfindungsgemäß kann jeder Wirkstoff eingesetzt werden. Beispiele für Wirkstoffe sind Arzneimittel, Toxine, Viren. Zum
- 20 Begriff des Arzneimittels wird auf die US-PS 3,773,919 verwiesen.

- Alle biologisch verträglichen, hydrolytisch abbaubaren Polymere und Copolymere können als Trägerstoffe verwendet werden.

- 25 Als Beispiele seien genannt:
Poly-l-lactid (l-PLA), Poly-d,l-lactid (PLA), Poly-l-lactid-coglycolide (l-PLGA) sowie Poly-d,l-lactid-coglycolide (PLGA) mit variablen Anteilen der Monomere von Milchsäure (PLA) und
- 30 Glykolsäure (GA). Vorzugsweise umfaßt das Polymer Lactidcoglycolid ein Molverhältnis zwischen 85:15 und 50:50, besonders bevorzugt ist das Molverhältnis 75:25.

- Erfindungsgemäß verwendbare Aminosäuren, ohne darauf beschränkt zu sein, sind L-Lysin, L-Phenylalanin, L-Tryptophan
- 35 oder D,L-Phenylalanin.

Nach einer Ausbildung der Erfindung werden als fluides Gas Distickstoffoxid, Kohlendioxid, Halogenkohlenwasserstoffe, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffe, Distickstoffdioxid oder Ammoniak oder Mischungen davon verwendet.

Nach einer anderen Ausbildung der Erfindung sind auch entsprechend geeignete Gase sowie niedrig siedende Flüssigkeiten und Mischungen davon, die sich in einen überkritischen Zustand überführen lassen, jeweils als fluides Gas verwendbar.

Die folgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung.

15 Ausführungsbeispiel 1

Herstellung von Buserelin enthaltenden Mikropartikeln

Polymer: Poly-(D,L)lactidcoglycolid, i.V. 0,8 dl/g

20 0,375 g L-Lysin (Aldrich) werden in 25 ml Eisessig (Merck) gelöst; 2,5 g Poly-(D,L)lactidcoglycolid (Monomerenverhältnis 75:25) werden in 75 ml Dichlormethan (Merck) gelöst. Beide Lösungen werden vereinigt. Dann werden 0,06 g Buserelin zugegeben und gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist;
25 0,06 %-ige Lösung, bezogen auf Buserelin.

Diese Lösung wird in ein Reservoir (17), - siehe FIG. 1 -, gegeben, mittels Leitung (50) einer Kolbenhubpumpe (16) zugeführt, nach Durchströmen von Leitung (52), eines Wärmetauschers (15) Leitung (54) einem Ventil (20) und schließlich über Leitung (55) der Düse (118) zugeleitet. Mit einem Überdruck von 94-96 bar wird die Buserelin und Copolymer enthaltende Lösung durch eine konventionelle Einstoffdüse (118), Typ Schlick 121 V, in die Kolonne (12) versprüht, wobei CO₂ im
30 überkritischen Zustand mit 90 bar/36°C und einem Durchsatz von 8,9 kg/h im Gleichstrom, über Einlaß (8), durch die Kolonne geleitet wird. Die Düse hat einen Durchmesser von 0,5 mm, der
35 Sprühwinkel beträgt 10°.

Entsprechend der hohen Affinität des überkritischen CO₂ zum Lösungsmittel wird den primär gebildeten Tröpfchen Lösungsmittel entzogen; zurück bleiben kugelförmige feste Lösungen. Das mit dem Lösemittel beladene CO₂ entströmt durch Leitungen (42) und (40), gesteuert durch 2 Magnetventile (7 und 9), dem Kolonnenende und wird auf 60 bar entspannt. Die Ventile sind so geschaltet, daß die pro Zeiteinheit in die Kolonne einströmende Menge des fluiden Gases unter Aufrechterhaltung des Arbeitsdruckes der Kolonne entströmen kann.

Das durch die Entspannung auf 60 bar abgekühlte, mit Lösungsmittel beladene CO₂ wird mittels Leitung (62) in den auf 21°C geheizten Separator (10) geleitet, wo sich das Lösungsmittelgemisch infolge der unter diesen Bedingungen stark verminderten Löslichkeit im CO₂ abscheidet. Das vom Lösungsmittelgemisch befreite CO₂ wird mittels Leitungen (64 und 32) durch Druck- und Temperaturerhöhung erneut in den überkritischen Zustand überführt (90 bar, 36°C) und zur weiteren Trocknung der entstandenen Partikel erneut der Kolonne über Leitung (34), Flüssiggaspumpe (4), Leitung (36), Wärmetauscher (5), Leitung (38) durch Einlaß (8) zugeführt.

Die Entnahme des im Separator (10) abgetrennten Lösungsmittelgemischs erfolgt nach Abtrennung des Separators (10) aus dem Kreislauf durch Ventile (6) und (13) und Entspannung auf Atmosphärendruck.

Nach Beendigung der eigentlichen Sprühzeit, die zwischen 20 und 50 min. beträgt, wird noch solange CO₂ durch die Kolonne geleitet, bis im Separator (10) kein Lösungsmittel mehr zurückgewonnen werden kann.

Nach Abschluß des Trocknungsvorganges wird der CO₂-Strom zur Kolonne abgestellt, die Kolonne über die Ventile (11) und (14) auf Atmosphärendruck entspannt und die Partikel am unteren Kolonnenende (19) entnommen.

Das aus der Kolonne abgenommene trockene Pulver besteht aus Buserelin-haltigen Kugeln mit einem Durchmesser von 5-10 μm .

5 Ausführungsbeispiel 2

Herstellung von LH-RH-Antagonist enthaltenden Mikropartikeln
Polymer: Poly-(D,L)lactidcoglycolid, i.V. 0,8 dl/g

10 Die Herstellung erfolgt analog Ausführungsbeispiel 1.

0,375 g L-Lysin (Aldrich), 0,06 g LH-RH-Antagonist, 2,5 g Poly(D,L-)lactidcoglycolid [75:25] i.V. 0,8 dl/g werden gemeinsam in 25 ml Eisessig (Merck) und 75 ml Dichlormethan (Merck) gelöst und solange gerührt, bis eine klare Lösung
15 entstanden ist.

Diese Lösung wird mit 94-96 bar Überdruck in der Kolonne der Hochdruckanlage versprüht. Dabei wird CO_2 mit 90 bar/36°C im
20 Gleichstrom durch die Kolonne geleitet. Der CO_2 -Durchsatz beträgt 8,9 kg/h. Als Düse dient eine konventionelle Einstoffdüse vom Typ Schlick 121 V, mit einem Düsendurchmesser von 0,5 mm und einem Sprühwinkel von 10°.

25 Nach Beendigung der eigentlichen Sprühzeit wird solange CO_2 durch die Kolonne geleitet, bis im Separator der Hochdruckanlage kein Lösungsmittel mehr zurückgewonnen werden kann.

Das aus der Kolonne erhaltene trockene Pulver besteht aus
30 Kugeln mit einem Durchmesser von 5-10 μm .

Ausführungsbeispiel 3

Herstellung von wirkstofffreien Mikropartikeln

5 Polymer: Poly-(D,L)lactidcoglycolid, i.V. 0,8 dl/g

Die Herstellung erfolgt analog Ausführungsbeispiel 1.

10 Eine Lösung aus 2,5 g Poly-(D,L)lactidcoglycolid) [75:25] i.V.
0,8 dl/g in 75 ml Dichlormethan und 25 ml Eisessig (jeweils
Merck), die 0,375 g L-Lysin (Aldrich) enthält, wird mit ca.
94-96 bar Überdruck in der Kolonne der Hochdruckanlage
versprüht. Gleichzeitig wird CO₂ mit 90 bar/36°C im Gleich-
strom durch die Kolonne geleitet. Der CO₂-Durchsatz beträgt
15 8,9 kg/h. Als Düse dient eine konventionelle Einstoffdüse vom
Typ Schlick 121 V mit einem Durchmesser von 0,5 mm und einem
Sprühwinkel von 10°.

20 Nach Beendigung der eigentlichen Sprühzeit wird solange CO₂
durch die Kolonne geleitet, bis im Separator der Hochdruckan-
lage kein Lösungsmittel mehr zurückgewonnen werden kann.

Das aus der Kolonne erhaltene trockene Pulver besteht aus
Kugeln mit einem Durchmesser von 5-10 µm.

25 Die folgende Tabelle 1 zeigt zusammenfassend weitere Beispiele
einsetzbarer Polymere zur Herstellung wirkstoffhaltiger Mikro-
partikel.

30 Die Herstellung derartiger Mikropartikel erfolgt in gleicher
Weise, wie in den Ausführungsbeispielen 1 bis 3 erläutert
wird.

Tabelle 1

Nr.	Polymer	inhärente Viscosität dl/g	Molver- hältnis Lactid: Glycolid	Polymer (g)	Wirk- stoff (g)	Aminosäure	Aminosäure (g)
1	Poly-(D,L)-lactid	0,3		2,0	0,06	L-Lysin	0,5
2	Poly-(D,L)-lactid- coglycolid	0,8	75:25	1,0	0,03	L-Phenyl- alanin	0,25
3	Poly-(D,L)-lactid- coglycolid	0,8	75:25	2,0	0,06	D,L-Phenyl- alanin	0,5
4	Poly-(D,L)-lactid- coglycolid	0,8	75:25	2,2	0,06	L-Tryptophan	0,55
5	Poly-L-lactid	0,56		6,0	0,18	L-Lysin	0,9
6	Poly-L-lactid	1,0		3,0	0,10	L-Lysin	0,45

Die Polymere werden jeweils in 75 ml Dichlormethan (Merck) und 25 ml Eisessig gelöst.
Die jeweilige Menge Aminosäure wird zugegeben. D,L-Phenylalanin ist geeigneterweise in bis zu
50 ml Ethanol (Merck) vorzulösen.

Die erhaltenen Mikropartikel sind steril und frei von Lösemit-
t lrückständen, Polymerisationskatalysatoren oder Initiatoromo-
lekülen.

- 5 Sie besitzen eine gleichmäßige Teilchengrößenverteilung von 5
bis 10 μm .

Sie können daher als Retardarzneiform für subcutane Injektio-
nen oder Implantationen in den Körper Verwendung finden.

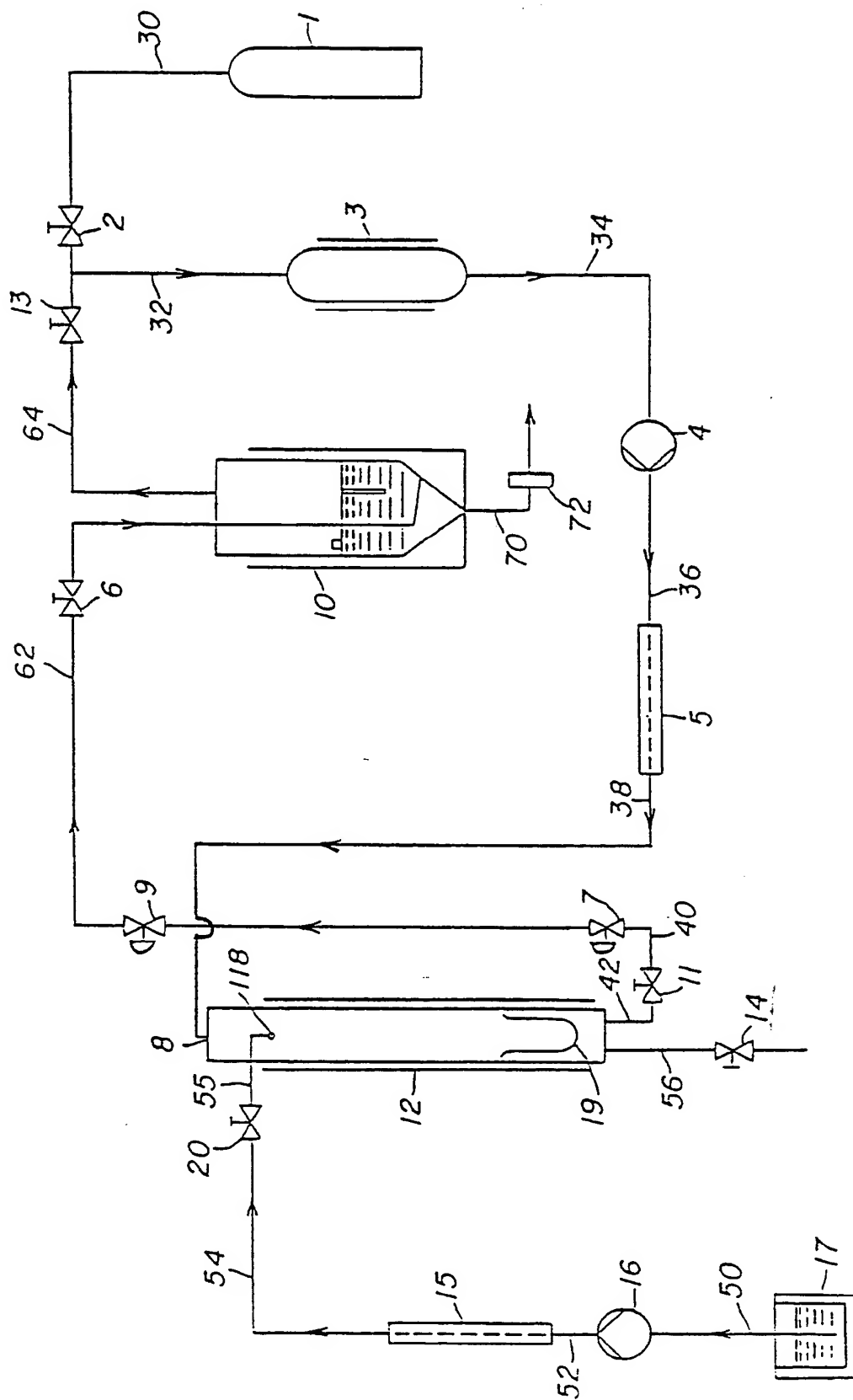
Patentansprüche

- 5 1) Verfahren zur Herstellung wirkstoffbeladener Mikropartikel
aus hydrolytisch abbaubaren Polymeren mittels fluider Gase,
dadurch gekennzeichnet, daß ein flüssiges Medium, enthaltend
mindestens einen Wirkstoff, mindestens ein Polymer als Trä-
ger und mindestens eine Aminosäure mit einem fluiden Gas in
10 Berührung gebracht wird, das flüssige Medium durch das
fluide Gas entfernt wird und die vom flüssigen Medium be-
freite Wirkstoff-/Polymer-Trägerzubereitung in Form von Mi-
kropartikeln gewonnen wird.
- 15 2) Verfahren zur Herstellung wirkstoffbeladener Mikropartikel
aus hydrolytisch abbaubaren Polymeren mittels fluider Gase
nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymere
Copolymere sind.
- 20 3) Verfahren zur Herstellung wirkstoffbeladener Mikropartikel
aus hydrolytisch abbaubaren Polymeren mittels fluider Gase
nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die
Polymere Poly-l-lactid, Poly-d,l-lactid oder Poly-l-lactid-
coglycolide oder Poly-d,l-lactidcoglycolide mit variablen
25 Anteilen der jeweiligen Monomerenbestandteile sind.
- 30 4) Verfahren zur Herstellung wirkstoffbeladener Mikropartikel
aus hydrolytisch abbaubaren Polymeren mittels fluider Gase
nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das
Polymer Lactidcoglycolid ein Molverhältnis zwischen 85:15
und 50:50, insbesondere 75:25 umfaßt.
- 35 5) Verfahren zur Herstellung wirkstoffbeladener Mikropartikel
aus hydrolytisch abbaubaren Polymeren mittels fluider Gase
nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die
Aminosäure L-Lysin, L-Phenylalanin oder L-Tryptophan ist.

- 5 6) Verfahren zur Herstellung wirkstoffbeladener Mikropartikel aus hydrolytisch abbaubaren Polymeren mittels fluider Gase nach Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäure D,L-Phenylalanin ist.
- 10 7) Verfahren zur Herstellung wirkstoffbeladener Mikropartikel aus hydrolytisch abbaubaren Polymeren mittels fluider Gase nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als fluides Gas Distickstoffoxid, Kohlendioxid, Halogenkohlenwasserstoffe, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffe, Distickstoffdioxid oder Ammoniak oder Mischungen davon verwendet werden.
- 15 8) Verfahren zur Herstellung wirkstoffbeladener Mikropartikel aus hydrolytisch abbaubaren Polymeren mittels fluider Gase nach Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß geeignete Gase sowie niedrig siedende Flüssigkeiten und Mischungen davon, die sich in einen überkritischen Zustand
20 überführen lassen, als fluides Gas verwendet werden.

1 / 1

FIG. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 91/01002

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl.5	A 61 K	9/16
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl.5	A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
Y	EP,A,0322687 (SCHWARZ PHARMA AG) 5 July 1989, see page 3, lines 20-37; pages 5-6, example 2; claims 1 (cited in the application) ---	1-5,7,8
Y	EP,A,0350246 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) January 10, 1990, see page 2, lines 22-25; page 3, line 49 - page 4, line 7; page 8, example 4 ---	1-5,7,8
Y	EP,A,0275961 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) July 27, 1988 see page 5, lines 1-5; page 7, example 2B ---	3
P,Y	WO,A,9109079 (FARMITALIA CARLO ERBA SRL) June 27, 1991, see page 1, lines 19-26; page 6, line 7 - page 7, line 14; pages 12-13, example 1; claims 1-5 ---	1-4,7,8
P,Y	EP,A,0421557 (SYNTEX INC.) April 10, 1991, see page 2, lines 1-10; page 2, lines 20-26; page 3, lines 30-40; pages 8-9; example 1,3; claims 1-3,8 ---	1-4,7,8
A	EP,A,0315875 (HOECHST AG) May 17, 1989, see page 3 lines 3-9, 37-40; page 4, example 1 ---	1
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
February 27, 1992 (27.02.1992)	May 19, 1992 (19.05.1992)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE PREVIOUS SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
A	<p>CH, A, 666406 (SANDOZ AG) July 29, 1988 see page 2, column 2, lines 13-20; page 2, column 2, line 59 - page 3, column 1, line 2; page 3, column 2, lines 55-63; page 5, column 1, line 60 - column 2, line 43</p> <p>---</p>	7

International Textzeichen

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 9101002
SA 54834

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 22/04/92
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0322687	05-07-89	DE-A- 3744329 JP-A- 2004439 US-A- 5043280	06-07-89 09-01-90 27-08-91
EP-A- 0350246	10-01-90	JP-A- 2124814	14-05-90
EP-A- 0275961	27-07-88	DE-A- 3701625 AU-B- 605824 AU-A- 1065388 JP-A- 1019025	04-08-88 24-01-91 28-07-88 23-01-89
WO-A- 9109079	27-06-91	EP-A- 0464163	08-01-92
EP-A- 0421557	10-04-91	US-A- 4595390 US-A- 4615691 CA-A- 1241246 EP-A- 0132403 EP-A- 0421558 JP-A- 60040063 US-A- 4772257	17-06-86 07-10-86 30-08-88 30-01-85 10-04-91 02-03-85 20-09-88
EP-A- 0315875	17-05-89	DE-A- 3738228 AU-A- 2503788 JP-A- 1155942	24-05-89 25-05-89 19-06-89
CH-A- 666406	29-07-88	None	

EP0 FORM P0479

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	EP,A,0421557 (SYNTEX INC.) 10. April 1991, siehe Seite 2, Zeilen 1-10; Seite 2, Zeilen 20-26; Seite 3, Zeilen 30-40; Seiten 8-9; Beispiele 1,3; Ansprüche 1-3,8 ---	1-4,7,8
A	EP,A,0315875 (HOECHST AG) 17. Mai 1989, siehe Seite 3, Zeilen 3-9,37-40; Seite 4, Beispiel 1 ---	1
A	CH,A, 666406 (SANDOZ AG) 29. Juli 1988, siehe Seite 2, Spalte 2, Zeilen 13-20; Seite 2, Spalte 2, Zeile 59 - Seite 3, Spalte 1, Zeile 2; Seite 3, Spalte 2, Zeilen 55-63; Seite 5, Spalte 1, Zeile 60 - Spalte 2, Zeile 43 -----	7

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 9101002
SA 54834

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 22/04/92
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0322687	05-07-89	DE-A- 3744329 JP-A- 2004439 US-A- 5043280	06-07-89 09-01-90 27-08-91
EP-A- 0350246	10-01-90	JP-A- 2124814	14-05-90
EP-A- 0275961	27-07-88	DE-A- 3701625 AU-B- 605824 AU-A- 1065388 JP-A- 1019025	04-08-88 24-01-91 28-07-88 23-01-89
WO-A- 9109079	27-06-91	EP-A- 0464163	08-01-92
EP-A- 0421557	10-04-91	US-A- 4595390 US-A- 4615691 CA-A- 1241246 EP-A- 0132403 EP-A- 0421558 JP-A- 60040063 US-A- 4772257	17-06-86 07-10-86 30-08-88 30-01-85 10-04-91 02-03-85 20-09-88
EP-A- 0315875	17-05-89	DE-A- 3738228 AU-A- 2503788 JP-A- 1155942	24-05-89 25-05-89 19-06-89
CH-A- 666406	29-07-88	Keine	

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

